# HYPERSENSIBILITES DE TYPE III

**Pr H. AMROUN-AIT BELKACEM**

# INTRODUCTION

- C'est une hypersensibilité médiée par le dépôt de complexes immuns, dans le lit vasculaire, au sein de tissus, ou sur la surface de membranes basales.
- Les états d'hypersensibilité de type III peuvent être divisés en réactions **systémiques et locales.**

- Dans **les formes systémiques,** les complexes immuns **solubles** circulants se forment à distance du lieu où ils vont induire des lésions, le prototype est **la maladie sérique**.
- Dans **les formes locales,** les complexes immuns **insolubles** entrainent des lésions tissulaires au point de pénétration de l'antigène dans l'organisme, ce phénomène est appelé **phénomène d'Arthus.**

# INTRODUCTION

Ces réactions peuvent être observées au cours de maladies auto-immunes
-lupus érythémateux disséminé,
- polyarthrite rhumatoïde
Et des maladies infectieuses.

# LES COMPLEXES IMMUNS :

## LA FORMATION DES COMPLEXES IMMUNS :

La taille d’un complexe immun est fonction :
- l’antigène,
-l’anticorps,
-de leurs concentrations respectives,
- des réactions entre le complexe immun et d’autres constituants plasmatiques.

# Facteurs liés à l’antigène :

- La taille de l’antigène,
- le nombre de déterminants antigéniques
- propriétés physicochimiques de l’antigène

Les antigènes avec un grand nombre de déterminants antigéniques favorisent la formation de complexes immuns de grande taille
(les déterminants antigéniques ne soient pas identiques et proches. )

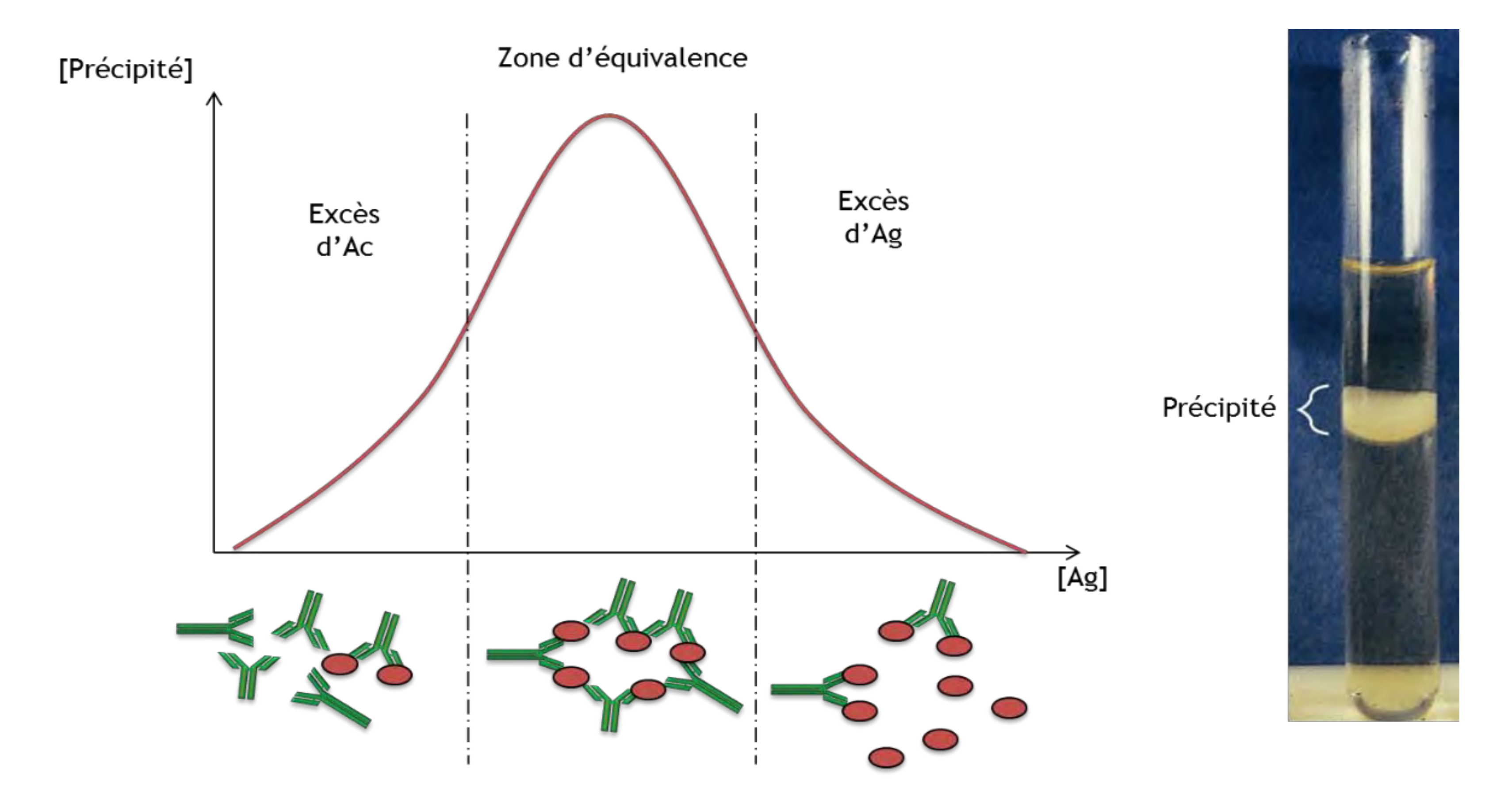
# Facteurs liés à l’anticorps :

- **La valence** de l’immunoglobuline selon sa classe :
  2 pour IgG, 5 pour IgM : l’IgM forme des complexes immuns de grande taille.

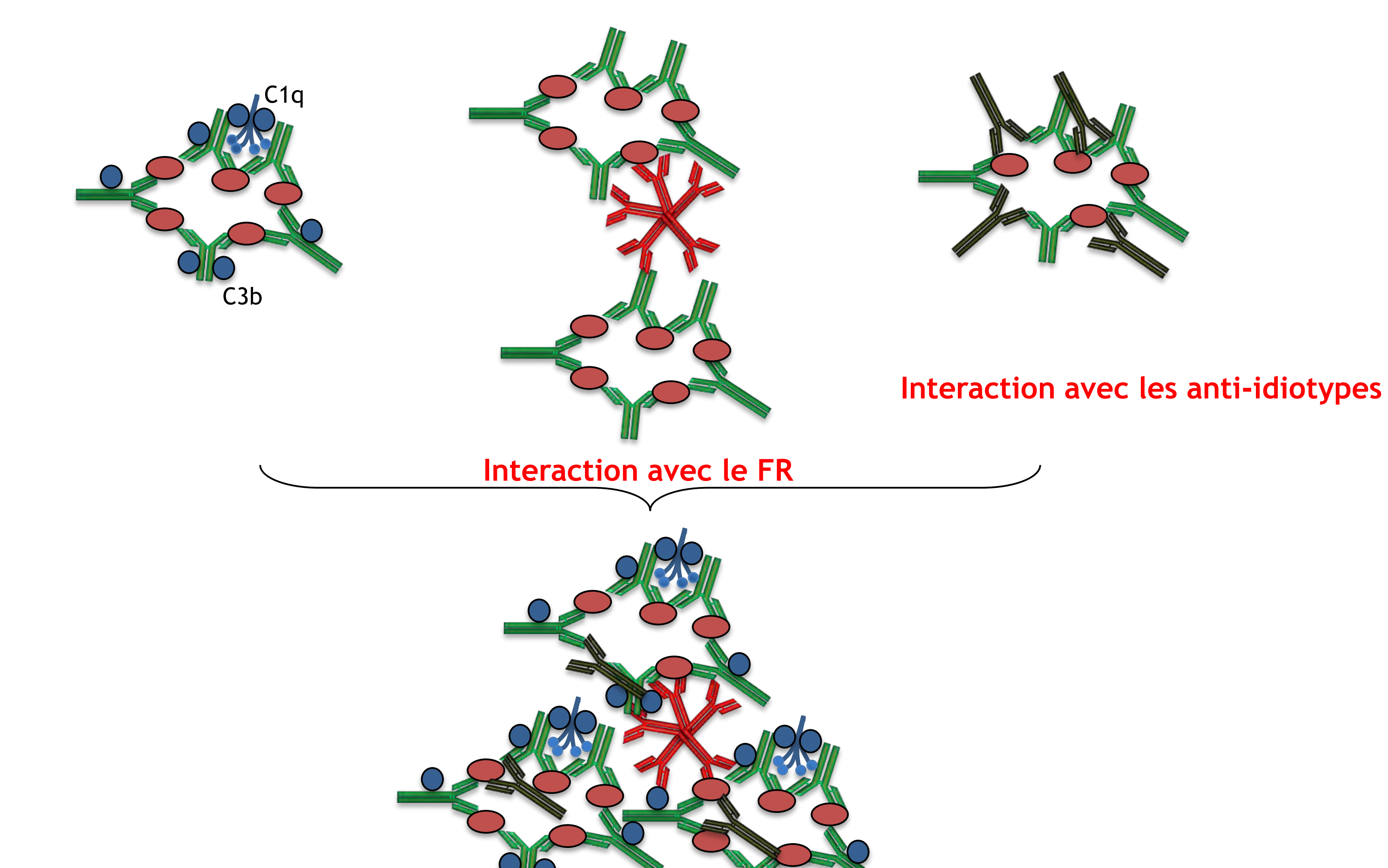
- Des anticorps de **faible affinité** amènent à la formation de complexes de plus **petite taille** que ceux formés en présence d’anticorps de forte affinité.

- La nature immunochimique de l'anticorps qui aura ou non le pouvoir de fixer le complément.

# Concentrations respectives en antigène et en anticorps :




**La taille du complexe immun est déterminée par : rapport Ag/Ac**




**Formation de CI de grande taille**

# LE DEVENIR DES COMPLEXES IMMUNS EN PHYSIOLOGIE :

## ❖Fixation sur les globules rouges :

En situation physiologique, les complexes immuns sont épurés de la circulation grâce à leur **fixation au récepteur CR1** du complément par le biais du fragment C3b du complément fixé sur les complexes immuns.

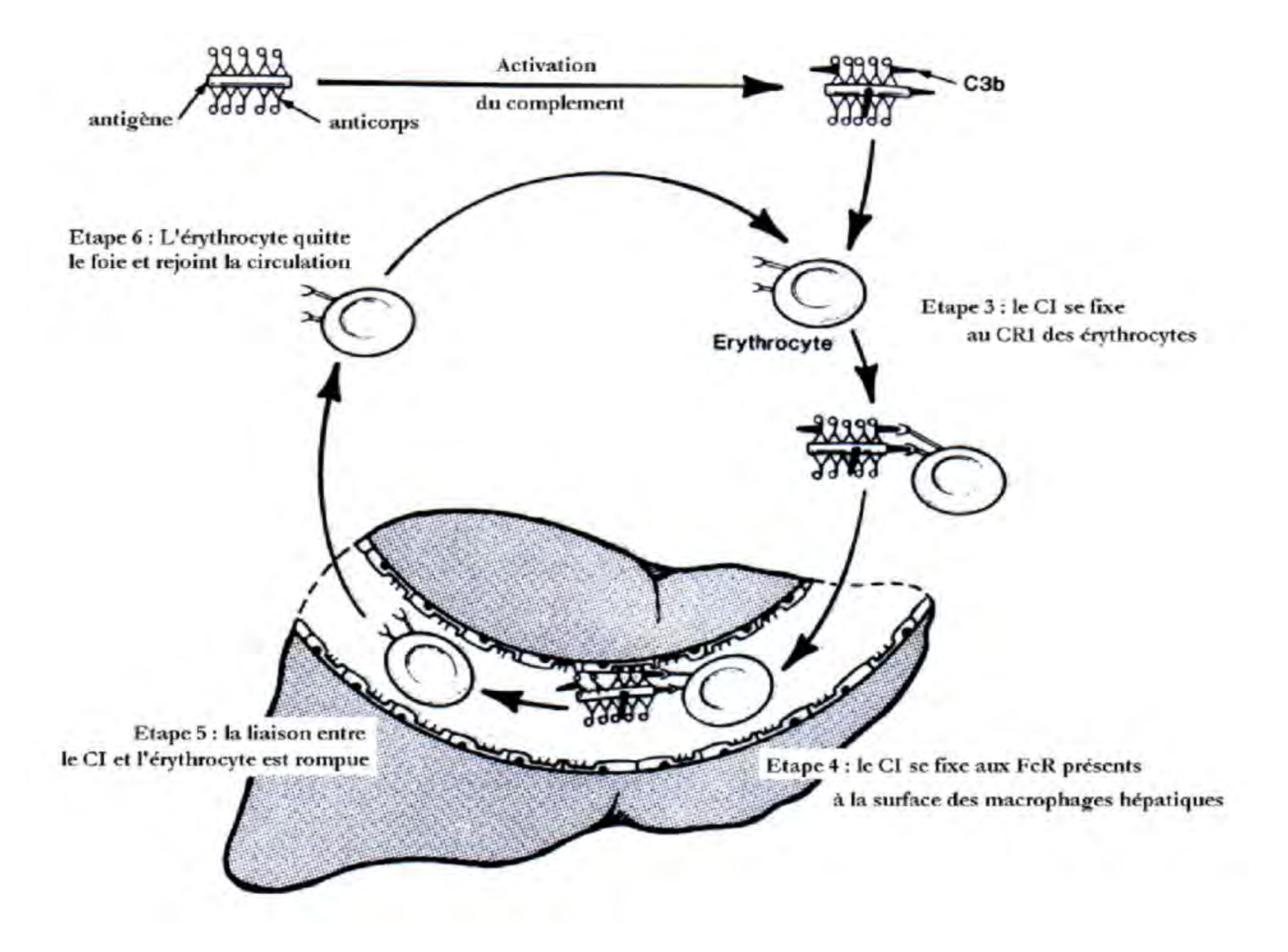
cellules circulantes portant des CR1 à leur surface.

- Erythrocytes,
- Granulocytes,
- Monocytes,
- Lymphocytes B, lymphocytes TCD4+,
- Les cellules dendritiques folliculaires,
- Les cellules de Langerhans cutanées,
- Les cellules épithéliales glomérulaires.

# Dégradation par les macrophages hépatiques et spléniques :

Le récepteur CR1 est un cofacteur du facteur I dans le catabolisme de C3b en iC3b, et de iC3b en C3dg.
un complexe immun opsonisé par C3b pourra, dans un premier temps, se fixer sur une cellule portant le CR1 et, par la suite, être relégué du fait du catabolisme de C3b en iC3b puis C3dg qui, tous deux, ne constituent plus un ligand pour le CR1.

D'autres récepteurs (CR3 et CR4) montrent une affinité plus élevée envers iC3b que vers C3b. CR3 et CR4 sont localisés sur les macrophages et les neutrophiles mais sont absents des érythrocytes.


Activation
du complement
antigène
anticorps
C3b
Etape 6 : L'érythrocyte quitte
le foie et rejoint la circulation
Erythrocyte
Etape 3 : le CI se fixe
au CR1 des érythrocytes
Etape 5 : la liaison entre
le CI et l'érythrocyte est rompue
Etape 4 : le CI se fixe aux FcR présents
à la surface des macrophages hépatiques

# Hypersensibilité type III et dépôt de complexes immuns:

## ❖ Facteurs responsables de l'altération de la fonction de l'épuration des complexes immuns :

### ▪ Le déficit en composants du complément :

- Les patients atteints d'un déficit héréditaire en composants de la voie classique d'activation du complément sont touchés par une maladie médiée par le dépôt de complexes immuns.

-LES, une association a été établie entre un déficit héréditaire en l'un des composants de la voie classique du complément (C1q, C1r, C1s, C2 et C4) et une susceptibilité accrue à la maladie.

- Le déficit acquis est la conséquence d'une consommation des protéines du complément

Ex: suite à une exposition prolongée à un agent exogène, infectieux ou non et lors des maladies auto-immunes.

- **Déficit secondaire en composants du complément** peut suivre un déficit primaire en certains facteurs de régulation de l'activation :

- Comme **le facteur H**, qui dissocie la C3 convertase de la voie alterne, ou **le facteur I**, qui assure le clivage du C4b et du C3b nécessaires à la formation des C3 convertases des voies classiques .

De manière analogue, le C3-NeF (pour C3 nephritic factor) est un auto anticorps qui stabilise la C3 convertase de la voie alterne et entraîne une réduction profonde et prolongée du taux de C3 sérique.

## ❖Le déficit en CR1 des globules rouges :

- Les érythrocytes de patients atteints de LES montrent un déficit en CR1.

- Des niveaux de CR1 diminués ont été également constatés lors de polyarthrite rhumatoïde.

- **Le déficit en CR1** peut être aussi acquis, le nombre de CR1 est diminué sur la surface des vieux globules rouges.

- Cette perte de récepteurs CR1 peut être causée par l'activité protéolytique des cellules phagocytaires avec lesquelles les érythrocytes entrent en contact, notamment au niveau du foie.

## ❖ Déficience de la phagocytose :

Des prédispositions génétiques, une diminution de l'expression des récepteurs pour le complément et le fragment Fc des immunoglobulines à la surface des cellules phagocytaires du fait d'interactions répétées avec les complexes .

## ❖ La taille des complexes :

- Dans les situations d'excès d'antigènes les complexes immuns formés sont de petite taille, et n'activent pas efficacement le système du complément et interagissent faiblement avec les FcR.

- Par contre dans le cas d'excès d'anticorps rencontré dans les situations d'immunisations répétées, la rencontre avec l'antigène en faible quantité entraine la formation de complexes immuns de grande taille qui auront la propriété de se précipiter rapidement à l'endroit de l'introduction de l'antigène avant même l'action de solubilisation des complexes immuns par le complément.

# ❖Facteurs influençant le dépôt et la localisation des complexes immuns :

## ▪Facteurs hémodynamiques :

Le sang circule de façon lamellaire dans les vaisseaux avec les érythrocytes au centre entourés par les leucocytes et par une couche de plasma.
Les complexes fixés sur le CR1 érythrocytaire sont donc maintenus à distance de la paroi endothéliale.
Le dépôt de ces complexes dans l'endothélium et la basale vasculaire est favorisé par des facteurs hémodynamiques comme **la pression sanguine élevée** et **le flux sanguin turbulent** dans **les zones physiologiques de filtration** (glomérules rénaux et à un moindre degré plexus choroïde et capillaires des synoviales).

la synoviale, le glomérule, le plexus choroïde et le corps ciliaire parmi lesquelles la présence d'un endothélium fenêtré, d'une pression vasculaire élevée, d'un réseau capillaire dense et la production d'un ultrafiltrat .
Cette filtration est considérablement augmentée dans les réactions inflammatoires avec fuite capillaire locale.

## ▪Facteurs liés à l’antigène (« les antigènes plantés ») :

L’affinité d’un antigène pour un tissu semble reposer sur l’établissement de forces d’interactions de type électrostatique.
Ainsi, les charges électriques de l'antigène et de l'anticorps semblent jouer un rôle important dans la localisation des dépôts au sein de l’organisme.

Par exemple, lors de LED, des histones chargées positivement peuvent se fixer en zone subépithéliale.
L’ADN se fixe par la suite aux histones préalablement **« plantées ».**
Enfin, la fixation d’anticorps dirigés contre les histones et l’ADN conduit à la formation de dépôts.

## ▪ La taille des complexes immuns :

La localisation des complexes immuns dépend en partie de leur taille.
C'est l'exemple du dépôt dans le rein :

•Les petits complexes traversent la membrane basale glomérulaire et sont retrouvés sur le versant épithélial.

•Les grands complexes ne peuvent pas traverser la membrane basale glomérulaire et s'accumulent entre l'endothélium et la membrane basale ou bien dans le mésangium.

# Mécanismes des lésions induites par le dépôt des complexes immuns :

## ❖ Le rôle du complément :

Les complexes immuns activent le complément par

- voie classique (par l'IgM, IgG1 et IgG3)
- voie alterne (les IgA agrégés)

- Rôle des produits de dégradation C3a, C5a :
  - pouvoir chimiotactique vis-à-vis de nombreux types cellulaires,
  - Activation des cellules recrutées,

- Rôle du MAC :
  - Pas de rôle direct,
  - stimule la production d'ions superoxyde par les cellules endothéliales, mésangiales, les granulocytes neutrophiles et les monocytes/macrophages
  - Action pro inflammatoire par induction de la synthèse de l'IL-1

## ❖ Rôle des plaquettes :

- Les CI à base d'IgG sont capable d'activer les plaquettes par le biais du récepteur FcγRIIa
- L'activation plaquettaire peut également être secondaire à des lésions endothéliales
- L'activation plaquettaire induit la formation de microthrombus
- L'activation des plaquettes entraine la libération de nombreuses molécules biologiquement actives :
    - Amines vasoactifs
    - Enzymes protéolytiques (élastase, cathepsine, collagénase)
    - Prostaglandines, thromboxanes
    - Des facteurs de croissance (PDGF pour platelet derived growth factor)

## ❖ Rôle des polynucléaires neutrophiles :

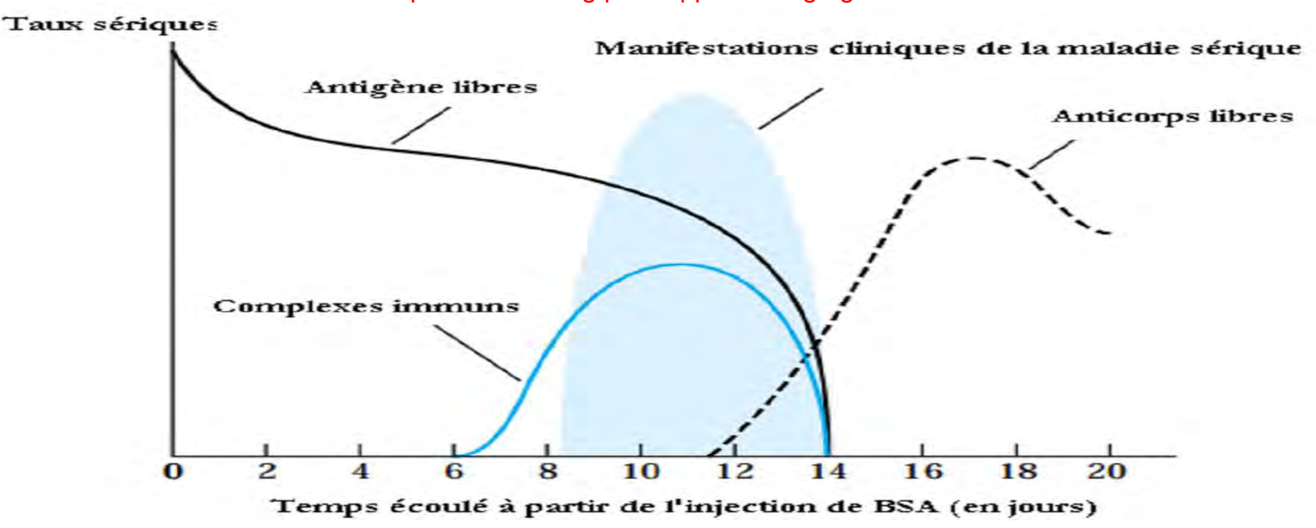
- Les CI activent les PNN par le biais :
  - Le CR1, CR3 et CR4 qui interagissent avec le C3b sur les complexes immuns
  - les FcR (FcγRIIa, FcγRIII)

- L'activation des PNN entraine;
  - L'induction de l'explosion respiratoire et la génération des dérivés oxygénés
  - L'activation de la phospholipase A2 et production des prostaglandines et des leucotriènes
  - La libération des granules des lysosomes
  - La génération du NET

# Les différents types des réactions d'hypersensibilité III :

## A/ L'hypersensibilité type III systémique

- Une exposition antigénique massive conduit à la mise en œuvre d'une réponse humorale en **excès d'antigènes**.
- Ceci favorise le passage de l'antigène dans le compartiment circulatoire et la formation secondaire de complexes immuns circulants.
- Ces complexes sont en général de petite taille et solubles.
- se fixent au sein de la paroi de vaisseaux capillaires en des sites de prédilection tels les glomérules rénaux, la jonction dermo-épidermique, ou encore la synoviale articulaire
- Les complexes peuvent alors déclencher l'activation de voies effectrices délétères pour les tissus au sein desquels ils se sont déposés, c'est l'hypersensibilité type III systémique.
- Altération de l'état général et une atteinte multi viscérale : rénale, articulaire, neurologique et dermatologique.




- Une injection intraveineuse unique à un lapin d'une forte dose de BSA, purifiée et radiomarquée (J0).
- **Dans un premier temps catabolisme normal** des protéines **(J3-J6).**
- **7ème** jour environ une **accélération de la clairance** de l'antigène.
- **Seconde phase (J7-J13)** correspond au développement de **la réponse humorale** aboutissant à la production d'anticorps et à la **formation de complexes-immuns** en excès d'antigènes.
- C'est pendant cette **phase d'immunocomplexémie** que surviennent les différentes **manifestations viscérales**, plus particulièrement rénales, cutanées et articulaires.
- Au fur et à mesure que les anticorps sont produits, l'équilibre antigène/anticorps se déplace et des **complexes de plus grande taille** sont formés. Ces derniers **sont éliminés plus activement**

# Modèle expérimental : la maladie sérique chronique

- Si l'antigène est injecté de façon répétée, on peut induire une maladie sérique chronique.
- Les lésions sont alors localisées aux reins.
- Elles varient en fonction de la réponse Ac de l'animal.
  - Non répondeurs : ne développent pas de glomérulonéphrite ;
  - Bon répondeurs : développent une glomérulonéphrite réversible analogue à celle de la maladie sérique aigue.
  - Faibles répondeurs : développent une glomérulonéphrite chronique (glomérulonéphrite extra membraneuse) : Ces formes s'accompagnent d'une protéinurie mais rarement d'insuffisance rénale.

    L'injection de fortes quantités d'Ag donne lieu à la formation de plus de complexes dont le dépôt sur la basale s'accompagne d'une prolifération cellulaire diffuse, éventuellement nécrotique et souvent associée à une insuffisance rénale (glomérulonéphrite membrano-proliférative).

# Modèles d'HS III Systèmiques en pathologie humaine

- Maladies auto-immunes
  - Le LES : CI par anticorps antinucléaires (principalement anti-ADN)
  - La polyarthrite rhumatoïde : CI formés d'IgM anti IgG humaines appelé facteur rhumatoïde. Il peut s'agir aussi de complexe de types IgG anti IgG ou IgA anti IgG.

- Processus infectieux :
  - Angines à streptocoques compliquées de glomérulonéphrites, des endocardites bactériennes
  - Lèpres à forme lépromateuse
  - Infections virales l'hépatite virale B et surtout à virus C.
  - Un grand nombre d'infections parasitaires (paludisme, leishmaniose, trupanosomiase, schisotosomiases …).

# Hypersensibilité de type III locale

- Lorsqu'un organisme préalablement sensibilisé par un antigène exogène y est à nouveau exposé, il peut répondre par la mise en place d'une réponse humorale en excès d'anticorps
- L'Ac tend à contenir l'antigène en son lieu de pénétration dans l'organisme.
- Les complexes immuns générés sont de grande taille et se précipitent rapidement dans le tissu.
- Un processus inflammatoire se développe localement et peut être à l'origine de lésions tissulaires.
- Une telle réaction est connue sous le nom de réaction d'Arthus.

# Le phénomène d'Arthus

Ag
CI
PNN
Ac
Enzymes lysosomales
mastocyte
Plaquettes
Ac
Amines vasoactifs



## ❖les pneumopathies allergiques extrinsèques

- **La « maladie du poumon du fermier »** est due à une inhalation répétée de spores d'actinomycètes thermophiles contenus dans du foin humide et moisi.
- **La « maladie des éleveurs d'oiseaux »** est due à l'inhalation d'antigènes contenus dans les fèces d'oiseaux, présents en suspension dans l'atmosphère après leur dessèchement.

Les manifestations cliniques apparaissent dans les 5 à 10 heures qui suivent une exposition à l'antigène et se caractérisent par l'apparition d'une toux avec dyspnée, râles crépitant à l'auscultation, accompagnés de signes généraux.

Les lésions tissulaires observées sont celles d'une alvéolite aiguë, associée à une vasculite et à l'exsudation dans les espaces alvéolaires.

